



PCT/AT 2004/000309

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 73,00  
Schriftengebühr € 247,00

REC'D 04 OCT 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen **A 1538/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma Sanochemia Pharmazeutika AG  
in A-1090 Wien, Boltzmanngasse 11,**

am **29. September 2003** eine Patentanmeldung betreffend

**"Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Herstellen  
von Arzneimitteln",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung samt Zeichnungen  
mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung samt Zeichnungen übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt  
Wien, am 15. September 2004

Der Präsident:

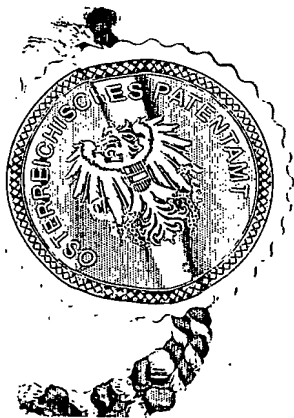
i. A.



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**BEST AVAILABLE COPY**

**K. BRUNŽAK**



ER & PARTNER  
PATENTANWÄLTE KEG  
Wien, Lindengasse 8

Joppel

(51) Int. Cl.:

A 15 38 7 2 0 0 0

W5-204000 P AT

B/A

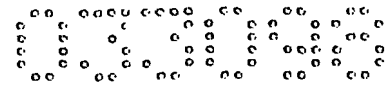
Urtext

(11) Nr.

# PATENTSCHRIFT

(73)	Patentinhaber:	Sanochemia Pharmazeutika AG Wien (AT)
(54)	Titel der Anmeldung: Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln	
(61)	Zusatz zu Patent Nr.	
(66)	Umwandlung von GM	
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung):	
(30)	Priorität(en):	
(72)	Erfinder:	
(22) (21)	Anmeldetag, Aktenzeichen: 2003 09 29 ,	
(60)	Abhängigkeit:	
(42)	Beginn der Patentdauer: Längste mögliche Dauer:	
(45)	Ausgabetag:	
(56)	Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:	





jedoch können auch Cannabisprodukte, Amphetamine, Kokain usw. delirante Zustände verursachen.

Während die genannten deliranten Bewusstseinsveränderungen eine neurochemisch direkt nachvollziehbare Ursache haben, gibt es auch Delirien letztlich unbekannter Genese, worunter trotz des bekannten Auslösers (chirurgischer Eingriff) auch das postoperative Delir zu rechnen ist, da kein zugrunde liegender pathologischer Mechanismus zweifelsfrei bekannt ist.

Das postoperative Delir (POD) wird heute als ein multifunktionelles Syndrom angesehen <sup>(1)</sup>, wobei das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten ebenso eine Rolle spielen wie eventuell präoperativ vorhandene kognitive Störungen, nicht näher definierte Einflüsse der verabreichten Narkosemittel, und möglicherweise auch bestimmte intraoperative physiologische Veränderungen <sup>(2)</sup>. Obwohl ein POD durchaus unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose vorhanden sein kann, ist es nicht mit der schnell vorüber gehenden gutartigen Desorientierung nach Anästhesie gleichzusetzen. Vielmehr kann ein POD durchaus auch erst am zweiten postoperativen Tag oder auch noch später einsetzen, nachdem das eigentliche Erwachen aus der Narkose klinisch unauffällig verlaufen ist. Somit ist in diesen Fällen eine direkte Wirkung der perioperativ verabreichten Anästhetika bzw. Analgetika auszuschließen.

Obwohl die wissenschaftliche Literatur widersprüchliche Angaben über die Inzidenz des POD enthält (was größtenteils auf Unterschiede in den untersuchten Patientenpopulationen und die verwendete psychiatrische Definition zurückzuführen ist), besteht doch allgemeine Einigkeit, dass es sich um ein durchaus häufig auftretendes Phänomen handelt <sup>(3)</sup>, insbesondere nach großen orthopädischen Eingriffen <sup>(4)</sup> und vor allem bei älteren Patienten. Eine jüngst publizierte Studie <sup>(5)</sup> fand unter Verwendung der als klinisch sehr relevant geltenden Confusion Assessment Method (CAM; <sup>6)</sup> unter 2158 postoperativen Patienten 16% mit voll ausgeprägtem Delir, 13% mit mindestens zwei Schlüsselsymptomen, und 40% mit mindestens einem Symptom, während nur 32% symptomfrei waren.

Obwohl POD also häufig und fast ausschließlich bei stationär aufgenommenen Patienten auftritt, und obwohl es als schlechtes prognostisches Zeichen für den weiteren postoperativen Verlauf gilt,

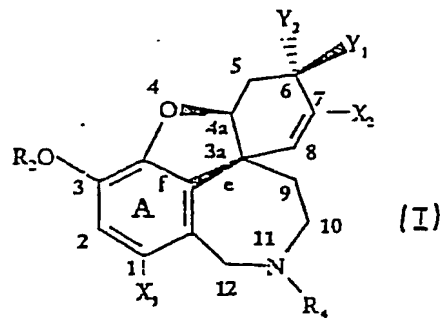


Zusammenhang stehenden) Delirs gewertet werden muß.

cholinerges Delir" bezeichnet wird. Darunter wird in der WO

Im einzelnen sind als Galanthamin-Derivate in Betracht  
gezogen die Verbindungen der allgemeinen Formel

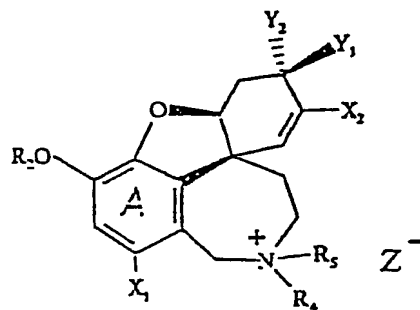
10



15

und

20



25

oder Salzen derselben, worin

30

$R_2$ ,  $R_4$ ,  $X_1$  und  $X_2$  entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkylloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl;

35

40

5

10

15

Darunter insbesondere

35

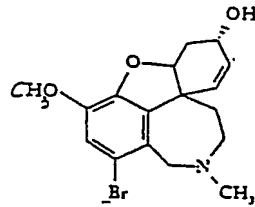


— — —

- 7 -

Epibromgalanthamin der Formel

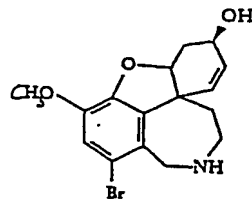
5



(2)

10

N-Demethylbromgalanthamin der Formel



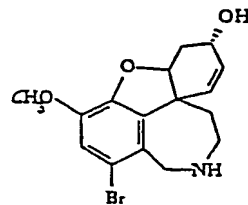
(3)

15

und

20

N-Demethyl-epibromgalanthamin der Formel

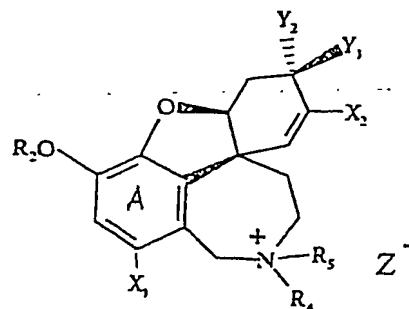


(4)

25

Die Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (II)

30



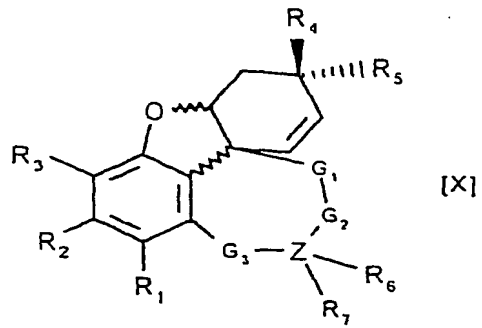
(II)

35

40



gezogen: Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



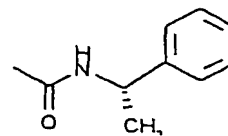
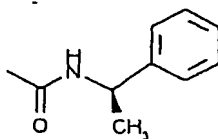
Formel (I)

$R_1, R_2$  entweder gleich oder verschieden sind und

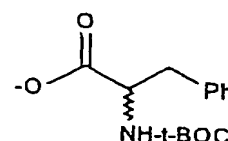
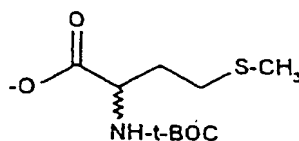
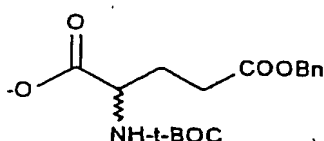
- R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub> gemeinsam: -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- bilden können, wobei n = 1 - 3

- S-R<sub>8</sub>, wobei R<sub>8</sub> Wasserstoff oder eine niedere (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar) Alkylgruppe ist

- $\text{SO-R}_8$ ,  $\text{SO}_2\text{-R}_8$
- OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS),
- O-CS-N-R<sub>8</sub> (Thiourethane),
- O-CO-N-R<sub>8</sub>, wobei R<sub>8</sub> die folgenden Bedeutungen hat:



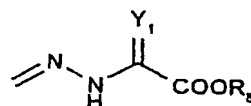
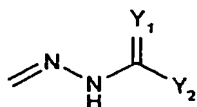
- $O-CO-R_8$  (Ester,  $R_8$  siehe oben), insbesondere auch Ester mit dem Substitutionsmuster von Aminosäuren, wie



- weiters :  $R_4, R_5$  = gemeinsam Hydrazone ( $=N-NH-R_{10}$ ,  $=N-N(R_{10}, R_{11})$ , Oxime

( $=N-O-R_{11}$ ) wobei  $R_{10}$  Wasserstoff, eine niedere ( $C_1-C_6$ ), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl -oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe ist und  $R_{11}$  Wasserstoff, eine niedere ( $C_1-C_6$ ), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist.

- sowie Substituenten vom Typ:

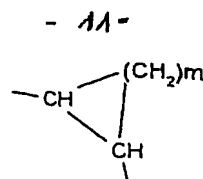


$Y_1, Y_2 = O, S, NH$  oder  $N-R_{10}$  (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

- wobei für den Fall, daß  $R_4 \neq H$  darstellt  $R_3$  auch OH bzw. für den Fall daß  $R_5 \neq H$  darstellt  $R_4$  auch OH sein kann.

$G_1, G_2$ : gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

- $-C(R_{13}, R_{14})-$ , wobei  $R_{13}, R_{14}$  Wasserstoff, OH, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl-, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe ( $C_3$  bis  $C_{10}$ -Spiroang) sein können.
- Weiters  $G_1$  und  $G_2$  gemeinsam



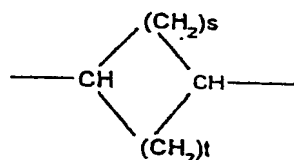
mit  $m = 1$  bis  $7$  darstellt.

$G_3$ :  $-\text{CH}_2-$  oder  $=\text{CO}$  darstellt.

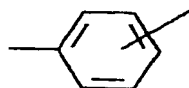
$R_6$  eine Gruppe  $-(G_4)_p - (G_5)_q - G_6$  mit  $p, q = 0 - 1$  darstellt, in der

$G_4$  folgende Definitionen erfüllt:

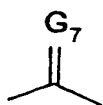
- $-(\text{CH}_2)_r-$ ,  $-\text{C}(\text{R}_{15}, \text{R}_{16})-(\text{CH}_2)_r-$ , mit  $r = 1-6$  und  $\text{R}_{15}, \text{R}_{16} =$  Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe,
- $-\text{O}-$ , oder  $-\text{NR}_{15}-$



mit  $s = 1-4$ ,  $t = 0-4$



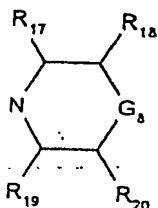
, also ein ortho, meta, oder para disubst. Aromat



, wobei  $G_7 = \text{NR}_{15}, \text{O}$  oder  $\text{S}$  darstellt,

$G_5$  gleich oder verschieden von  $G_4$  sein kann und für den Fall daß  $p = 1$  ist zusätzlich  $-\text{S}-$  darstellt,

$G_6$  folgende Definitionen erfüllt:



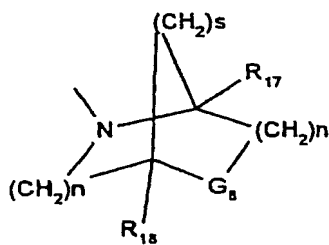
mit

- $\text{R}_{17}, \text{R}_{18}, \text{R}_{19}$ , und  $\text{R}_{20}$  sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff.

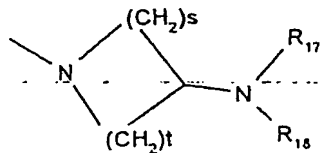
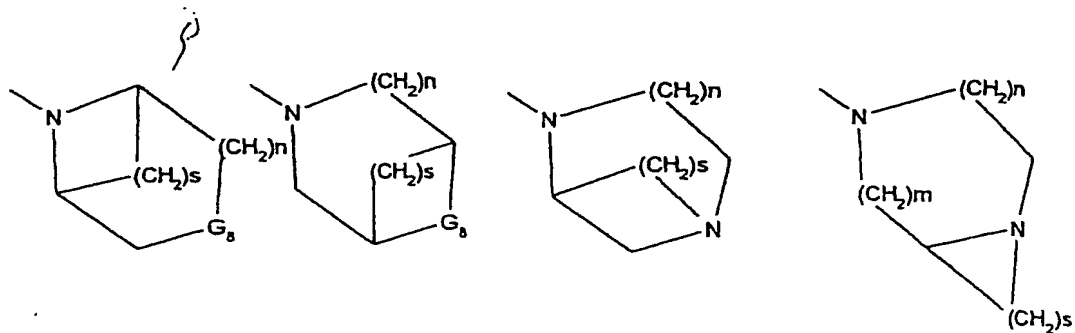
niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppen, wobei  $R_{17}$  und  $R_{18}$  bzw.  $R_{19}$  und  $R_{20}$  gemeinsam eine Cycloalkylgruppe (Ringgröße 3-8) bilden können.

- $G_8 = O, S, NH, NR_{21}, -(CH_2)_6-$ 
  - $R_{21} = CHO, COOR_{17}$ , oder ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere mehrere F, Cl, Br, J,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder  $CF_3$ , CHO, COOH, COOAlkyl,  $SO_3H$ , SH, S-Alkyl -Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest, (mit Heteroaryl insbesondere 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl) oder
  - eine Methylgruppe, welche durch 1-3 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder  $CF_3$  Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

$G_6$  kann weiters sein:



bzw.



- $-CHO, COOR_{17}, -CONR_{17}$

- eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (AR)Alkenyl-, (AR)Alkynyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppe,
- -O-R<sub>11</sub>-, -NR<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>-, Phthalimido-, -CN-, oder -NC

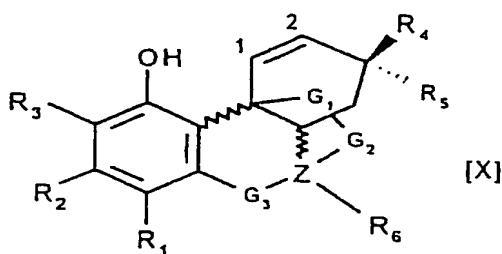
R<sub>7</sub> ist gleich R<sub>6</sub> oder stellt -O<sup>(-)</sup> (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

- [X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbare anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.

- Z = N, bzw. N<sup>+</sup> für den Fall, daß R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> gemeinsam vorhanden sind und R<sub>7</sub> ungleich O<sup>-</sup> ist.

Ein Sonderfall der in Betracht gezogenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sind die Verbindungen der allgemeinen

Formel (II)

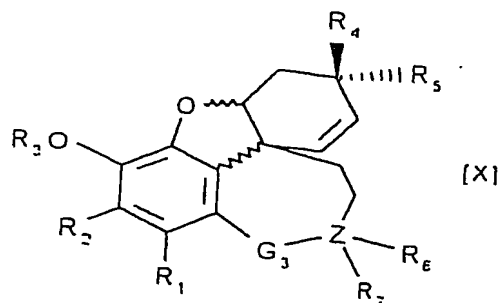


(Formel (II))

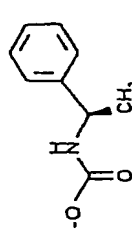
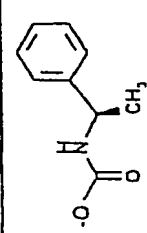
wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben. Diese Formel entsteht formal aus Formel (I), indem die Bindung von C<sub>1</sub> zum "Furan" Sauerstoff gebrochen und stattdessen von C<sub>1</sub> direkt an Z gebildet wird.

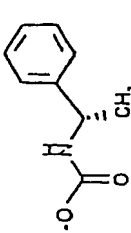
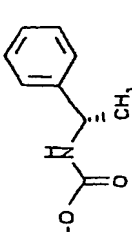
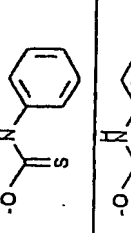
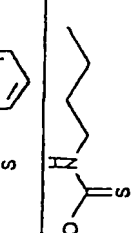
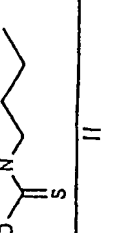
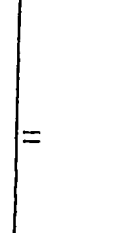
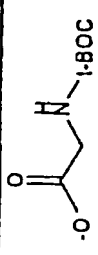
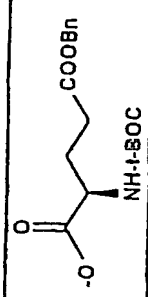
Darunter insbesondere

Übersicht der unter anderem in Betracht gezogenen

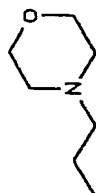
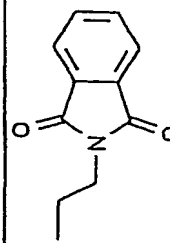


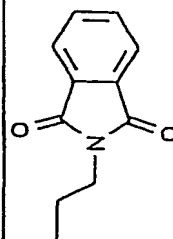
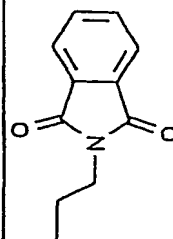
allgemeinen Formel:

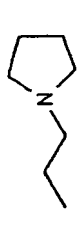
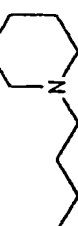
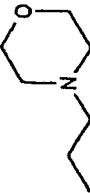
Subst. Nr.	Chir.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Z	[X]	G <sub>1</sub>	IC <sub>50</sub> in $\mu$ Mol
Gal *11Br	(-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	N'	Br	CH <sub>3</sub>	6
1	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	10
2	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	4
3	(-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	5
4	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	-	N	-	CH <sub>3</sub>	3
5	(-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	-	N	-	CH <sub>3</sub>	>150
6	(+)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
7	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	CHO	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
8	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-O-		CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
9	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-O-		CHO	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
10	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
11	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
12	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
13	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		CH <sub>2</sub> -Ph	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
14	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H	-	N	-	CH <sub>3</sub>	50
15	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	=O		CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	70
16	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	=O		CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	
17	(-)	H	H	CH <sub>3</sub>		H		-	N	-	CH <sub>3</sub>	
18	(+)	H	H	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	85

19	(-)	11	11	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	75
20	(+)	11	11	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	120
21	(-)	11	11	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	55
22	(+)	11	11	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	35
23	(-)	11	11	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	25
24	(+)	11	11	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	85
25	(-)	11	11	CH <sub>3</sub>	11		CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	45
26	(-)	11	11	CH <sub>3</sub>	11		CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>	

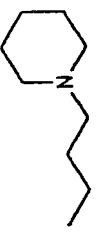


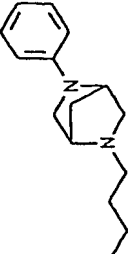
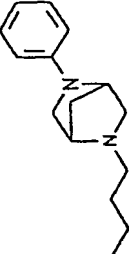
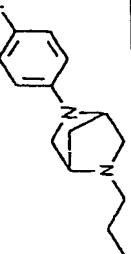
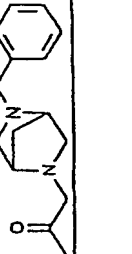


3-4	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>
35	(+/-)	Br	H	OH	H	n-Pentyl	-	N	-	CH <sub>3</sub>
36	(+/-)	Br	H	O-TBDMS	H	H	-	N	-	CH <sub>3</sub>
37	(+/-)	Br	H	O-TMS	H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>
38	(+/-)	Br	H	O-TBDMS	H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>
39	(+/-)	H	H	O-TBDMS	H	CH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>
40	(+/-)	Br	H	Ethylenglykolketyl = O		CH <sub>3</sub> -Ph	-	N	-	CH <sub>3</sub>
41	(+/-)	Br	H	OH	H	Allyl	-	N	-	CH <sub>3</sub>
42	(+/-)	Br	H	OH	H	Allyl	-	N	-	CH <sub>3</sub>
43	(+/-)	H	H	OH	H	Allyl	-	N	-	CH <sub>3</sub>
44	(+/-)	Br	H	OH	H	CH <sub>3</sub> -Ph	-	N	-	CH <sub>3</sub>
45	(+/-)	Br	H	OH	H	CH <sub>3</sub> -Ph	-	N	-	CH <sub>3</sub>
46	(+/-)	H	H	OH	H	CH <sub>3</sub> -Ph	-	N	-	CH <sub>3</sub>
47	(+/-)	H	H	OH	H	CH <sub>3</sub> -Ph	-	N	-	CH <sub>3</sub>
48	(+/-)	Br	H	O-COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>
49	(+/-)	Br	H	OH	H	n-Hexyl	-	N	-	CH <sub>3</sub>
50	(+/-)	Br	H	OH	H	Propargyl	-	N	-	CH <sub>3</sub>
51	(+/-)	Br	H	OH	H	CH <sub>3</sub> COOEt	-	N	-	CH <sub>3</sub>
52	(+/-)	Br	H	OH	H	CH <sub>3</sub> CN	-	N	-	CH <sub>3</sub>
53	(+/-)	Br	H	OH	H	CH <sub>3</sub> CONH <sub>2</sub>	-	N	-	CH <sub>3</sub>
54	(+/-)	Br	H	OH	H		-	N	-	CH <sub>3</sub>
55	(+/-)	Br	H	OH	H		-	N	-	CH <sub>3</sub>



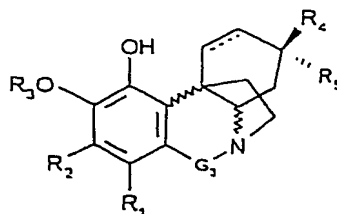
№	(1/2)	U <sub>1</sub>	U <sub>2</sub>	(C <sub>11</sub> ) <sub>2</sub>	OH	H			N	-	Cl <sub>1</sub>	
57	(1/2)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H			-	-	CH <sub>3</sub>	
58	(1/2)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H			-	-	CH <sub>3</sub>	0,2
59	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CO-CH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	
60	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CO-COOEt	-	-	CH <sub>3</sub>	
61	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	unlös
62	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		COOCH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	unlös
63	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		t-BOC	-	-	CH <sub>3</sub>	
64	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CO-C <sub>11</sub> H <sub>21</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	
65	(1/2)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		Et <sub>2</sub> yl	-	-	CH <sub>3</sub>	
66	(1/2)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	-	-	CH <sub>3</sub>	>150
67	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CO-COOH	-	-	CH <sub>3</sub>	
68	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	-	-	CH <sub>3</sub>	
69	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	-	-	CH <sub>3</sub>	
70	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	
71	(+/-)	Br	II	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub> -COOH	-	-	CH <sub>3</sub>	
72	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		CO-C <sub>11</sub> H <sub>21</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	
73	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub> CN	-	-	CH <sub>3</sub>	
74	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H			-	-	CH <sub>3</sub>	
75	(+/-)	II	H	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	
76	(+)	H	H	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	unlös
77	(-)	H	H	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	unlös
78	(+)	II	H	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	unlös
79	(-)	II	II	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	unlös
80	(+/-)	II	H	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>	-	-	CH <sub>3</sub>	>150



95	(-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub>	N'	Cl'	CH <sub>3</sub>	6
96	(+)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub>	N'	Cl'	CH <sub>3</sub>	
97	(+)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub>	N'	Cl'	CH <sub>3</sub>	
98	(-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	- O'	CH <sub>3</sub>	N'	-	CH <sub>3</sub>	unlös
99	(-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	Propargyl	CH <sub>3</sub>	N'	Br'	CH <sub>3</sub>	
100	(-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub> -CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	N'	Hal'	CH <sub>3</sub>	
101	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	= O	CH <sub>3</sub>	N	-	C=O	
102	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		CH <sub>3</sub>	N	-	C=O	
103	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	O-TBDMs	H		CH <sub>3</sub>	N	-	C=O	
104	(-)	H	H	H	OH	H		CH <sub>3</sub>	N	-	CH <sub>3</sub>	
105	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		-	N	-	CH <sub>3</sub>	
106	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		-	N	-	CH <sub>3</sub>	
107	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		-	N	-	CH <sub>3</sub>	
108	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		-	N	-	CH <sub>3</sub>	



Sonderfall der allgemeinen Formel (I) ist die allgemeine Formel (II):



Formel (II)

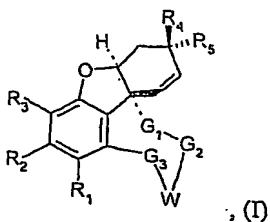
Pat II Nr.	Chiral	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$G_3$	DB*	IC <sub>50</sub>
113	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	= O		CH <sub>2</sub>	ja	5
114	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	ja	
115	(+/-)	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	ja	>150
116	(+/-)	Br	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	nein	50

\* DB = Doppelbindung

Anm.: "Chiral." weist in der gesamten Tabelle auf die Chiralität des jeweiligen Eduktes hin. Drehwerte der Produkte sind im experimentellen Teil erfaßt.

Überdies sind in Betracht gezogene  
Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> sind gleich oder verschieden und bedeuten:

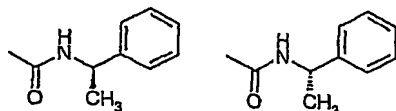
- a) Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>,  
10 worin n gleich 0, 1 oder 2 ist, -OSO<sub>2</sub>-Aryl-, -Vinyl- oder -Ethynyl;  
b) eine niedrige (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-,  
(Ar)Alkoxy-, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe,  
c) eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene  
niedrige (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder  
15 (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Gruppe ausgewählt aus einem  
gegebenenfalls substituierten Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder  
Homopiperazinrest substituiert ist;  
d) eine -COOH-, -COO(Ar)Alkyl-, -CO-Amino-Gruppe, die gegebenenfalls wie oben unter c)  
angegeben, substituiert ist, oder eine COH(Ar)Alkylgruppe;  
20 e) eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X (worin X = Br, Cl, F oder J ist), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH-,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NC-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COAlkyl- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COAryl-Gruppe, worin n 1-4 ist;  
f) eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Vinyl-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ethynyl-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Cycloalkyl-Gruppe, worin n 0, 1 oder 2 ist,  
wobei Cycloalkyl ein aliphatischer Ring mit 3 bis 7 C-Atomen ist;  
g) eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> substituierte Alkenylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN,  
25 CO<sub>2</sub>Alkyl, COAlkyl, COAryl);  
h) eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> substituierte Alkynylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN,  
CO<sub>2</sub>Alkyl, COAlkyl, COAryl); oder  
i) R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> bedeuten gemeinsam -CH=CH-CH=CH- · O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- (n = 1 bis 3), -CH=CHA<sub>1</sub>-,  
(A<sub>1</sub> ist NH, O oder S), oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>A<sub>1</sub>- (A<sub>1</sub> ist NH, O oder S);  
30 R<sub>3</sub> dieselbe Bedeutung hat wie R<sub>1</sub>, insbesondere OH und OCH<sub>3</sub> ist, oder  
R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gemeinsam ·A<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A<sub>2</sub>· bedeuten, worin n 1 bis 3 ist und die Substituenten A<sub>2</sub>  
gleich oder verschieden sind und NH, O oder S bedeuten;  
R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> sind entweder  
a) beide Wasserstoff,

oder

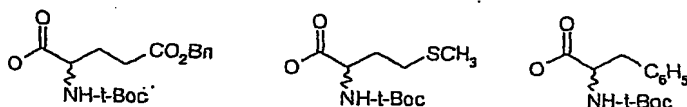
b) einer von  $R_4$  und  $R_5$  ist Wasserstoff, eine (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl- oder (Ar)Alkynyl-Gruppe und der andere von  $R_4$  und  $R_5$  ist

5 i)  $OR_6$ , worin  $R_6$  Wasserstoff, eine niedrige ( $C_1$ - $C_{10}$ , gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe, oder Cycloalkylgruppe, eine  $C_3$ - $C_{10}$  substituierte Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), eine  $C_2$ - $C_{10}$ -alpha-Alkoxyalkyl-Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxypropyl, Ethoxyethyl, Phenoxymethyl oder 1-Phenoxyethyl;

10 ii)  $O-CS-NHR_6$  (Thiourethane), worin  $R_6$  die oben unter i) angegebene Bedeutungen hat;  
iii)  $O-CO-NHR_7$  mit der nachstehenden Bedeutung:



15 iv)  $O-CO-HR_6$ , worin  $R_6$  die oben unter i) genannte Bedeutungen hat, insbesondere Ester mit den Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie



20 v)  $NR_7R_7$ , worin die beiden Substituenten  $R_7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedrige ( $C_1$ - $C_4$ ), gegebenenfalls verzweigte, Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe bedeuten, oder die Substituenten  $R_7$  sind gemeinsam  $-(CH_2)_n$ , worin  $n$  3 bis 5 ist;

vi)  $NH-COR_6$  (Amid), worin  $R_6$  die oben unter i) genannte Bedeutungen hat;

25 vii)  $S-R_6$ , worin  $R_6$  die oben unter i) angegebene Bedeutung hat;

viii)  $SO_nR_8$ , worin  $n$  0, 1 oder 2 ist und worin  $R_8$  eine ( $C_1$ - $C_{10}$ ), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist;

$G_1$ :  $-(CH_2)_x$ , worin  $x$  1 oder 2 ist;

$G_2$ :  $-(CH_2)_y$ , worin  $y$  0 bis 2 ist;

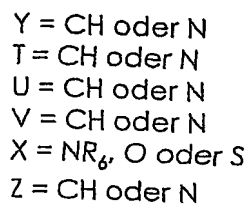
30  $G_3$ :  $-(CH_2)_z$ , worin  $z$  0 bis 3 ist, mit der Maßgabe, daß die Summe aus  $x+y+z$  wenigstens 2 und höchstens 4 ist, oder worin  $G_3$  Carbonyl oder Thiocarbonyl,  $-CH(OH)-$  oder  $-C(OH)=$  ist;

$W$  ist:

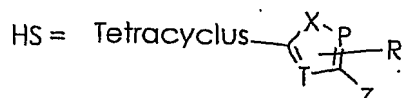
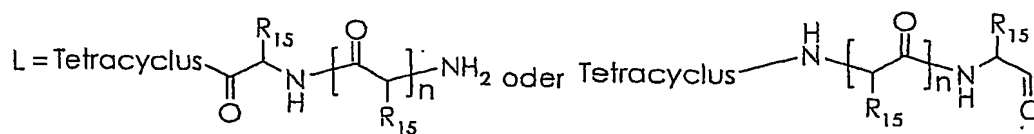
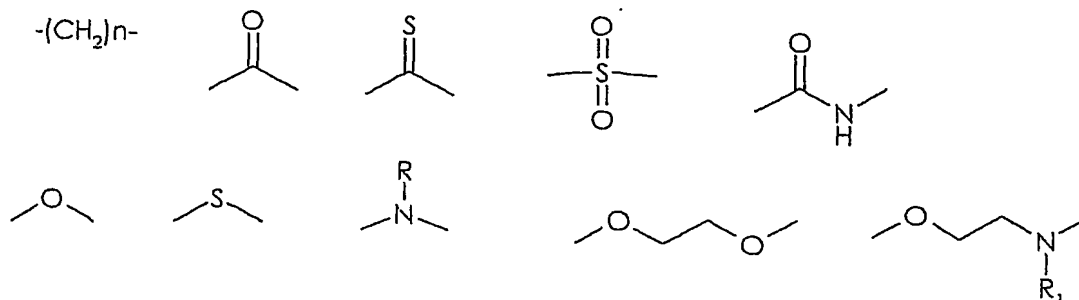
a)  $CR_{13}R_{14}$ , worin  $R_{13}$  Wasserstoff und  $R_{14}$   $-(CH_2)_nNR_7R_7$ ,  $-CO-NR_7R_7$  oder  $-COOR_7$  bedeuten,

5 b) N-Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Brom, Chlor, (C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub>)Alkyl, CO<sub>2</sub>Alkyl, CN, CONH<sub>2</sub>, oder Alkoxy), N-Thien- 2- oder 3-yl, oder N-Fur- 2- oder 3-yl, oder N-1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR<sub>6</sub> oder NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub> substituiert sein kann, und R<sub>6</sub> bzw. R<sub>7</sub> die oben angeführte Bedeutung haben;

10



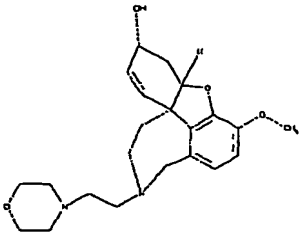
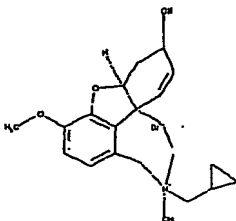
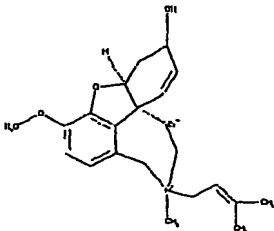
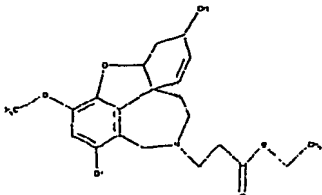
15 worin J keine Bindung oder  $-(CH_2)_n$ , wobei  $n = 0$  bis 3 ist, Carbonyl, Thiocarbonyl, O, S-SO oder  $SO_2$  bedeutet,  $R_6$  die oben angegebenen Bedeutungen hat, und worin  
 20  $Q = (CH_2)_n$ ,  $M^* = (CH_2)_m$  ist, wobei  $n = 0$  bis 4 und  $m = 0$  bis 4 und  $M^*$  Alkynyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl, disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, einen Spacer einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS der nachstehenden  
 25 Formeln bedeutet,



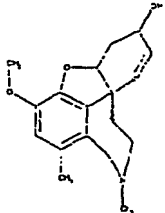
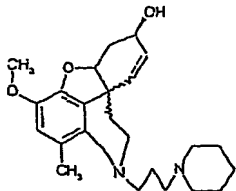
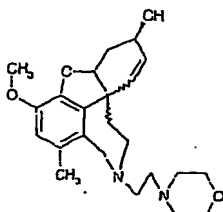
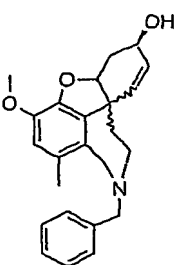
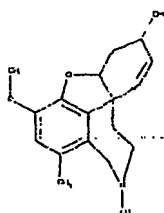
$\text{P} = \text{CH oder N}$   
 $\text{T} = \text{CH oder N}$   
 $\text{X} = \text{NR}_6, \text{O oder S}$   
 $\text{Z} = \text{CH oder N}$

- worin  $\text{R}_{15}$  die Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet,  
 und für den Fall von  $n > 1$   $\text{R}_{15}$  in den einzelnen Resten jeweils eine gleiche oder verschiedene  
 Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, mit der  
 Maßgabe, daß das Atom N neben Q jeweils mit der Gruppe G<sub>2</sub> und G<sub>3</sub> der Formel I verbunden ist;  
 d) ein, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter, tricyclischer Substituent (Tr) mit  
 wenigstens einem heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und einer Bindungsstelle an einem  
 Kohlenstoffatom eines anellierten Benzolringes desselben, der über einen Spacer Q und das Q  
 benachbarte Stickstoffatom jeweils mit G<sub>2</sub> und G<sub>3</sub> der Verbindung der Formel I verbunden ist,  
 wobei Q die oben unter c) angegebene Bedeutung hat; oder  
 e)  $\cdot\text{NH}\cdot$ ,  $\cdot\text{O}\cdot$ ,  $\cdot\text{S}\cdot$ ,  $\cdot\text{SO}\cdot$  oder  $\cdot\text{SO}_2\cdot$ .

Darunter insbesondere

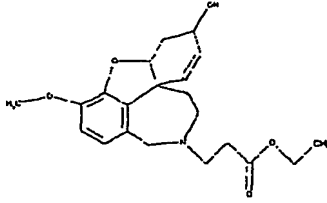
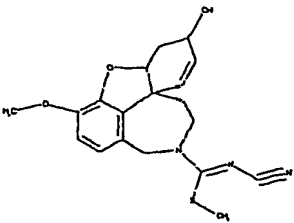
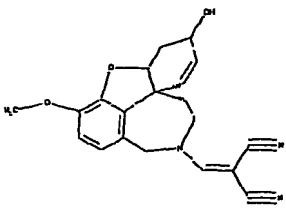
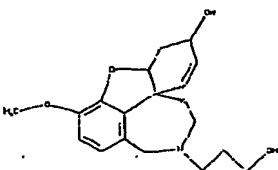
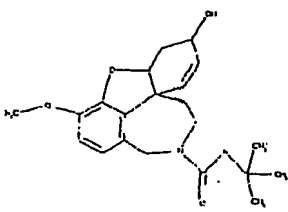
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1118		100	200	Ro 22
SPH-1146		1,2	3,6	TK 66/1
SPH-1149		0,2	0,21	HM 104
SPH-1162		200		CI 2-1, CB 19



Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1200		200	17	MH 30-1
SPH-1201		46	0,6	MH-29-1
SPH-1202		200	5,2	MH-28-1
SPH-1203				MH-26-1
SPH-1204		200	200	MH 31-2



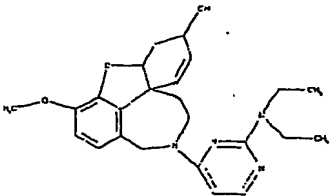
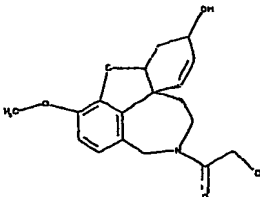
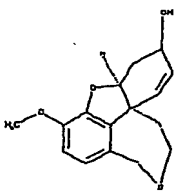
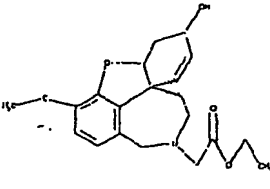
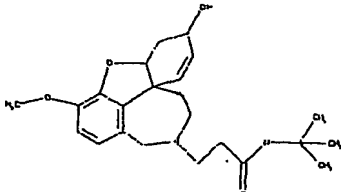


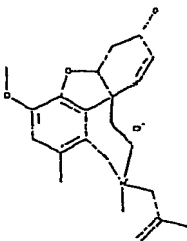
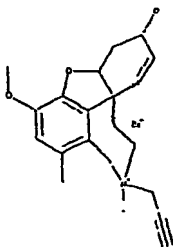
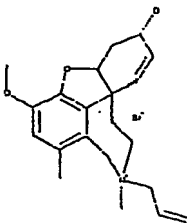
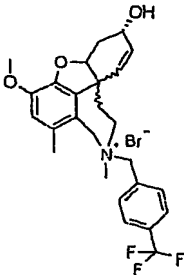
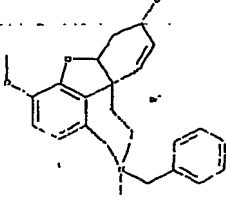
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1217		9,5	17	CB 28
SPH-1218		25	0,54	CB 30
SPH-1219		28,5	200	CB 36
SPH-1220		7,2	21	CB 41
SPH-1221		4,8	200	CB 45



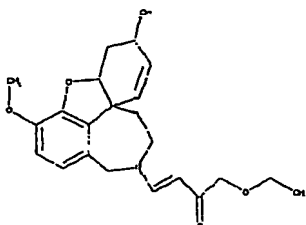
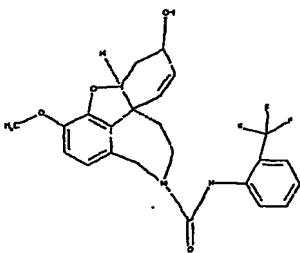
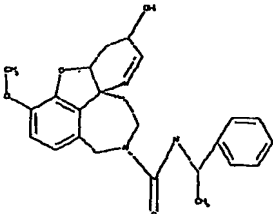
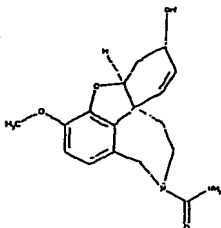
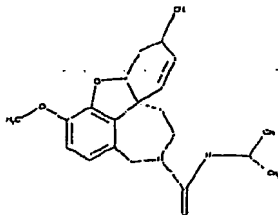
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1231		33	200	CB 49
SPH-1232		36	200	CB 50
SPH-1233		200	200	CB 51
SPH-1234		66	200	CB 56
SPH-1235		3,4	11	CB 42

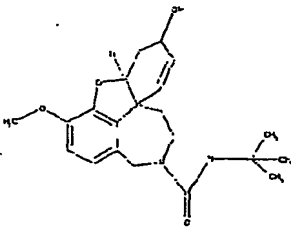
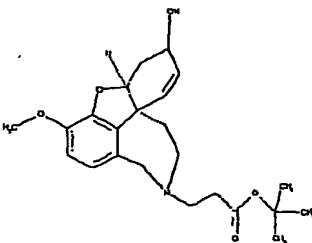
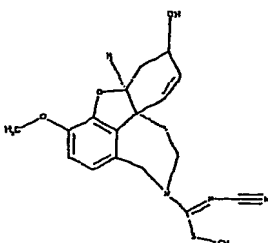
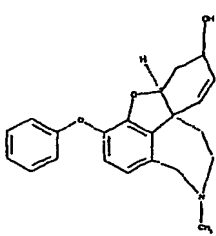
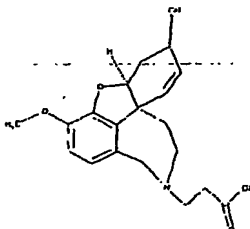
Substanz- Code	Struktur	IC <sub>50</sub> (AChE, mE, hr)	IC <sub>50</sub> (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1236		21	200	CB 48
SPH-1237		24	200	CB 47
SPH-1242		70	40	CB 55
SPH-1243		40	200	CB 58
SPH-1244		7,6	36	CB 57

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1245		25	200	CB 59
SPH-1246		17,5	20	MR 16
SPH-1247		2,4	4	MR 17
SPH-1248		40	90	MR 7
SPH-1249		45	26	MR 13

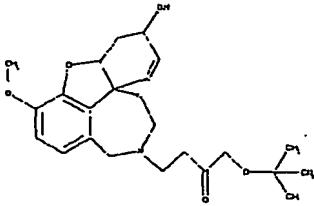
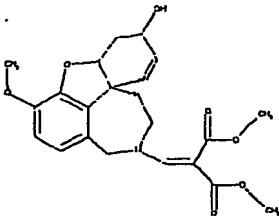
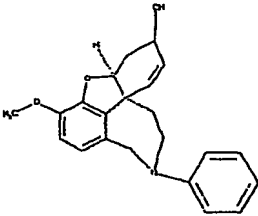
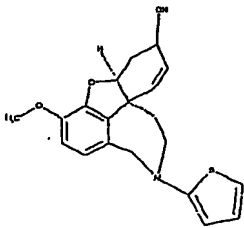
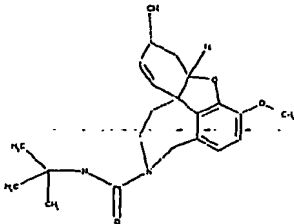
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1250		200	95	MH-66
SPH-1251		59	45	MH-71
SPH-1252		200	52	MH-72
SPH-1253		60	5.4	MH-75
SPH-1254		200	3	MH-76

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1255		200	200	MH-81
SPH-1256		200	14	MH-83
SPH-1259		140	80	HM 60
SPH-1262		54,5	36	MR 14
SPH-1263		200	200	Ap 74

Substanz- Code	Struktur	IC <sub>50</sub> (AChE, mE, hr)	IC <sub>50</sub> (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1264		50	200	HM 58
SPH-1266		30	200	CB 75
SPH-1267		30	200	CB 73
SPH-1268		44	200	CB 78
SPH-1269		2,6	10	CB 85

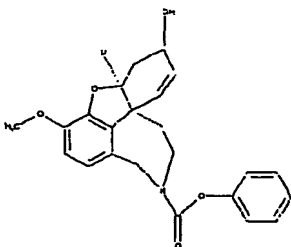
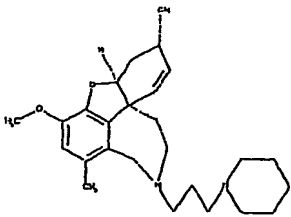
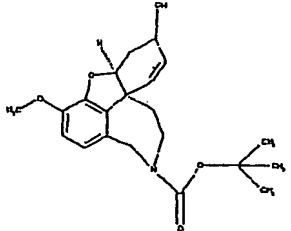
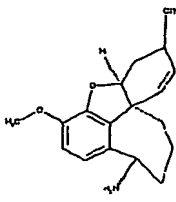
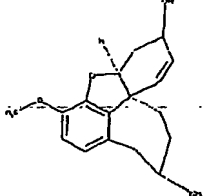
Substanz- Code	Struktur	IC <sub>50</sub> (AChE, mE, hr)	IC <sub>50</sub> (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1270		2,5	7	CB 86
SPH-1271		15	4	CB 87
SPH-1272		6,7	30	CB 81
SPH-1273		21	3,4	CB 99, BK 10
SPH-1276		42	40	CB 89

- 41 -

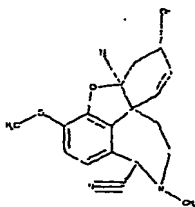
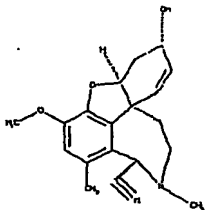
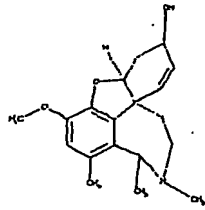
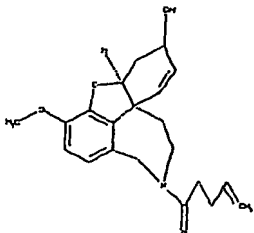
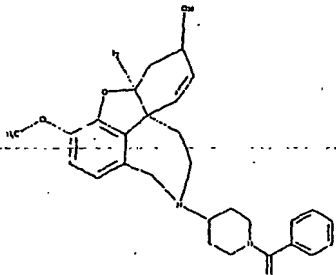
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1277		33	7,3	HM 57
SPH-1278		100	32	HM 60
SPH-1280		0,5	0,24	CB 98
SPH-1282		4	0,54	CB 100, BK 11
SPH-1283		93	100	DD 9





Substanz-Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor-Code
SPH-1296		46	200	CB 147, DD 16
SPH-1298		200	70	MH-117
SPH-1302		23	200	HM 203
SPH-1309		200	200	MT 176
SPH-1310		5,3	200	MT 141

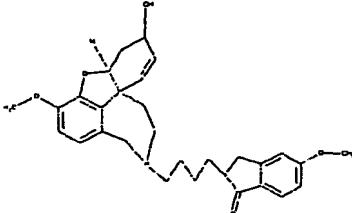
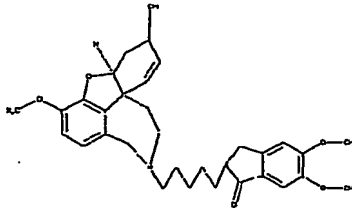
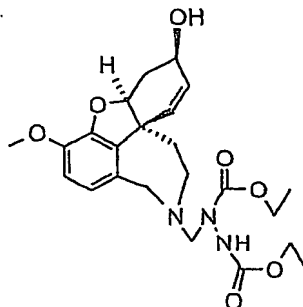
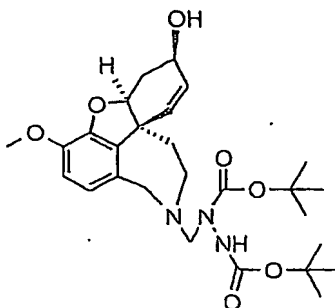
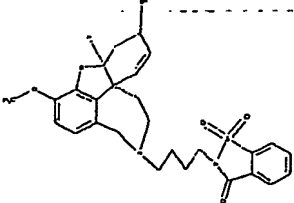


Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1318		200	200	PI 14
SPH-1319		200	200	PI 19
SPH-1320		83	30	PI 21
SPH-1326		8,4	2,6	CB 171
SPH-1327		24	3	WO 2

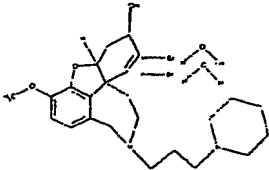
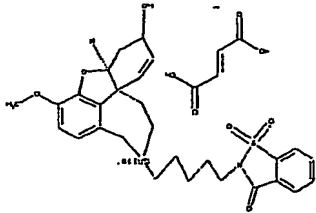
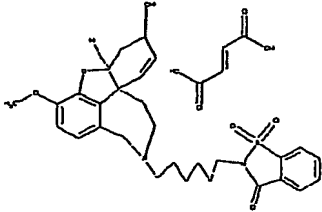
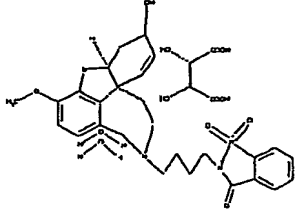
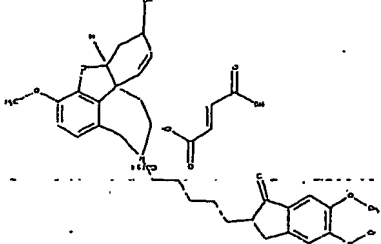


SPH-1346

- 49 -

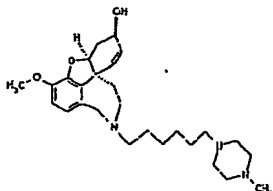
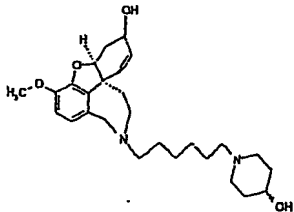
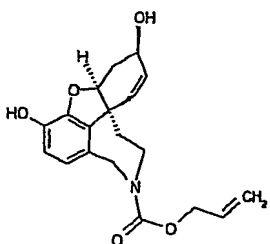
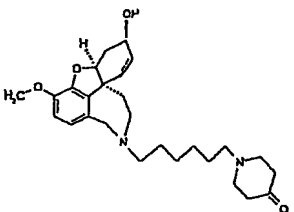
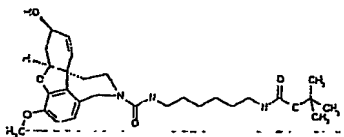
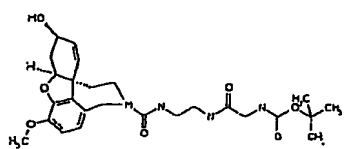
Substanz-Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor-Code
SPH-1357		0,022	0,8	MF 8
SPH-1359		0,0052	0,24	MF 19
SPH-1362		3	200	MF-3, CK-21-3
SPH-1363		3,6	20	MF-17, CK-24-2
SPH-1369		0,022	1,5	MT 273

-50-

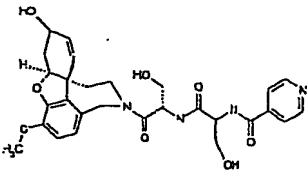
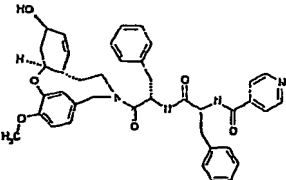
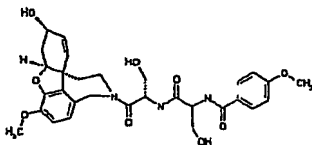
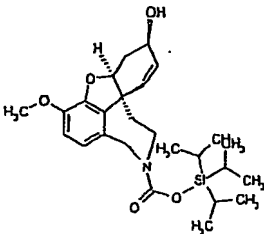
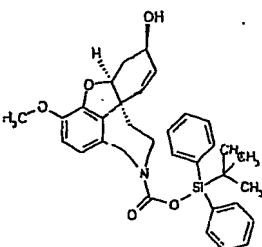
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1371		0,36		BK-32-2, BK-32-1-3
SPH-1372		0,022		UJ-1682-2
SPH-1373		0,043		UJ-1685
SPH-1374		0,027		UJ-1686
SPH-1375		0,023		UJ-1683

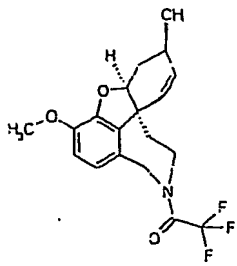
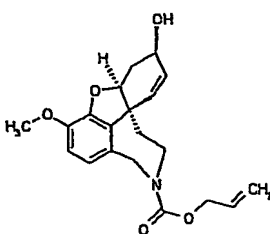
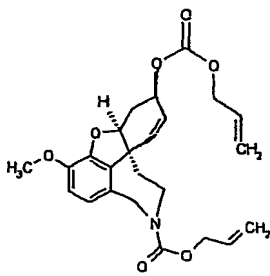
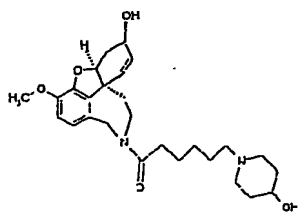


- 52 -

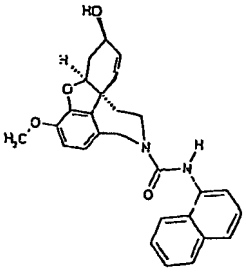
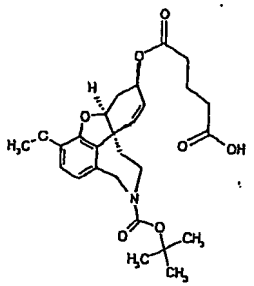
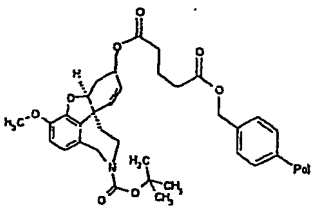
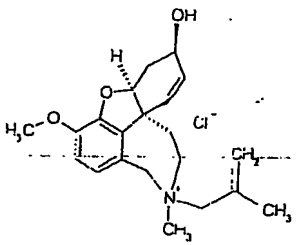
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1493				MB-10
SPH-1494				MB-15
SPH-1515				ML-7
SPH-1521				
SPH-1522				CK-52-6
SPH-1523				CK-58-2

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1524				CK-65-1
SPH-1525				CK-63
SPH-1526				CK-63
SPH-1528				CK-49-1- IPP-3-1
SPH-1529				CK-59- AcPP-3-1

Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1530				CK-59-ISS- 4-1
SPH-1531				CK-59-IPP- 2-1
SPH-1532				CK-59- MSS-5-1
SPH-1534				CK-9-2
SPH-1535				CK-10

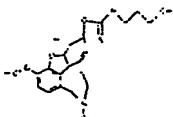
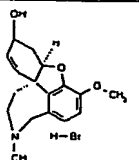
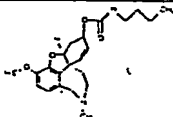
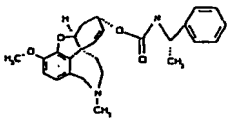
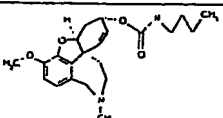
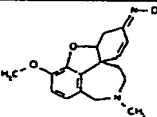
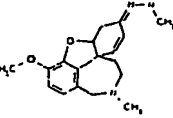
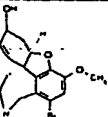
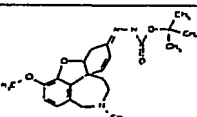
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1536				CK-32
SPH-1537				CK-17
SPH-1538				CK-17-1
SPH-1539				CK-36

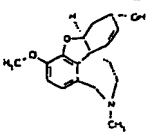
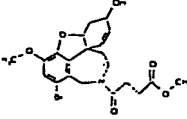
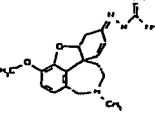
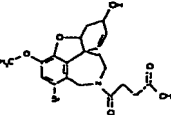
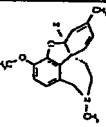
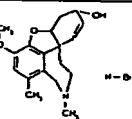
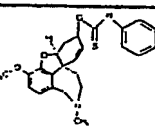
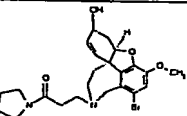
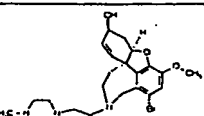
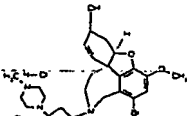

- 56 -

Substanz- Code	Struktur	IC <sub>50</sub> (AChE, mE, hr)	IC <sub>50</sub> (BChE, mE, hr)	Labor- Code
SPH-1540				CK-41
SPH-1541				CK-48
SPH-1542				CK-43-5
SPH-Nummer	Struktur	IC <sub>50</sub> AChE $\mu$ M	IC <sub>50</sub> BChE $\mu$ M	
SPH-1193		1,5-	0,8	

Im Rahmen der Erfindung ist unter anderem besonders in Betracht gezogen die Verbindung (6R)-  
 5 3-Methoxy-5,6,9,10 11,12-hexahydro-4a[H1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

Von besonderem Interesse sind die nachstehend genannten Verbindungen

	SPH	Structure	MG
1	SPH-1003		1400
2	SPH-1004		5000
3	SPH-1006		2000
4	SPH-1012		700
5	SPH-1014		800
6	SPH-1049		1370
7	SPH-1055		1400
8	SPH-1061		1500
9	SPH-1064		719

10	SPH-1068		3250
11	SPH-1072		1800
12			1050
13	SPH-1090		900
14			2130
15	SPH-1294		1480
16			1200
23	SPH-3415		930
29	SPH-3435		390
	SPH-3440		1800
31			

In den obigen allgemeinen Formeln bedeutet „niedrig“ eine Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und (Ar)Alkyl eine Aryl- oder Alkylgruppe oder eine Arylalkylgruppe. Sinngemäßes gilt für (Ar)Alkylcarbonyl und (Ar)Alkylcarbonyl. Die systematischen (IUPAC)-Namen der weiter oben durch SPH-Ziffern und Strukturformeln identifizierten Verbindungen sind die folgenden:

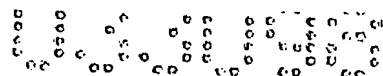
<u>SPH-Kennzeichen</u>	<u>Chemischer Name</u>
SPH-1003	(-) Galanthamin-n-butylthiocarbamat
SPH-1004	(+) Galantamin Hydrobromid
SPH-1006	(-) Galanthamin-n-butylcarbamat
SPH-1012	(-) Epigalantamin-S- $\alpha$ -methylbenzylcarbamat
SPH-1014	(-) Epigalantamin-n-butylcarbamat
SPH-1049	rac. Narwedinoxim
SPH-1055	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on-2-Methylhydrazon
SPH-1061	(+)-N-Demethylbromgalanthamin
SPH-1064	Pyrokohlensäure-t-butylester-2-(4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-oyliden)hydrazid
SPH-1068	(-) Epigalantamin
SPH-1072	(6R)-4a,5,6,9,10,11,12-Hexahydro-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-gamma-oxo-buttersäuremethylester
SPH-1079	2-(4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-yliden)-hydrazincarboximidamid
SPH-1090	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-gamma-oxo-buttersäure
SPH-1118	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-11-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1123	(4aR,6R,8aR)-Delta-5,6-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6,11-dimethyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin
SPH-1146	(-) Cyclopropyl-methyl-galanthaminium bromid
SPH-1149	(-) (3-Methylbut-2-en-1-yl)-galantaminium bromid
SPH-1162	(6R)-Ethyl-3-(1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)-propanoat
SPH-1163	(-) 1-Dimethylamino-galanthamin
SPH-1184	(-) N-(4-Brombenzyl)-galantaminium bromid
SPH-1191	(-) N-(3-Chlorpropionyl)-galantaminium bromid
SPH-1193	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-11-(2-methyl-prop-2-enyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium-6-ol chloride
SPH-1196	(6R)-11-(3-(2-(4-fluor)phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1199	(6R)-N-Allyl-1-methylgalanthamin
SPH-1200	(6R)-1-Methyl-galanthamin
SPH-1201	1-Methyl-N,N'-piperidinopropyl-galanthamin
SPH-1202	1-Methyl-N,N'-morpholinoethyl-galanthamin
SPH-1203	1-Methyl-N-benzyl-galanthamin
SPH-1204	1-Methyl-epigalanthamin
SPH-1205	1-Methyl-N-(2-methyl-prop-2-enyl)-galanthaminium chlorid
SPH-1206	1-Methyl-N-propargyl-galanthaminium bromid
SPH-1207	1-Methyl-N-benzyl-galanthaminium bromid
SPH-1208	(6R)-1-bromo-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1209	(6R)-1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide

SPH-1210	3-((6R)-1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanenitrile
SPH-1211	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
SPH-1213	(6R)-11-((3-dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1214	(6R)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1215	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-phenyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1216	3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanenitrile
SPH-1217	Ethyl-3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate
SPH-1218	Methyl (6R)-1-bromo-N11-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboximidothioate
SPH-1219	2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-ylmethylene)-malononitrile
SPH-1220	(6R)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1221	(6R)-N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1222	(6R)-N11-cyclohexyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1227	(6S)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-Benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-amin
SPH-1228	(6R)-11-(4,6-diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1229	(6R)-3-methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1230	(6R)-11-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1231	(6R)-N11-ethyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1232	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-(2-naphthyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1233	(6R)-11-(4,6-bis-(2-aminoethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1234	(6R)-11-(2-chloro-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1235	(6R)-11-(3-aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1236	(6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-allyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
SPH-1237	(6R)-N11-4-chlorophenyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
SPH-1242	(6R)-11-(4,6-bis-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1243	(6R)-11-(4,6-bis-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
SPH-1244	(6R)-11-(2-(3-(dimethylamino)propoxy)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

- |          |  |
|----------|--|
| SPH-1245 | (6R)-11-(2-diethylamino)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol                   |
| SPH-1246 | 2-chloro-1-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanone                   |
| SPH-1247 | (4aS,6R,8aS)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol  |
| SPH-1248 | Ethyl-2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetate                          |
| SPH-1249 | 3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N1-t-butylpropanamide                 |
| SPH-1250 | 1-Methyl-N-(2-methyl-prop-2-enyl)-epigalanthaminium-chlorid  |
| SPH-1251 | 1 - Methyl - N - propargyl - epigalanthaminium - bromid  |
| SPH-1252 | 1 - Methyl - N - allyl - epigalanthaminium - bromid  |
| SPH-1253 | 1 - Methyl - N - p - trifluoromethyl - benzyl - epigalanthaminium - bromid   |
| SPH-1254 | 1 - Methyl - N - benzyl - epigalanthaminium - bromid   |
| SPH-1255 | 1 - Methyl - N - methyl - epigalanthaminium - jodid  |
| SPH-1256 | 1 - Methyl - N - methyl - galanthaminium - jodid   |
| SPH-1259 | ((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-fumaric acid dimethyl ester             |
| SPH-1262 | 3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N11-isopropylpropanamide              |
| SPH-1263 | 4a,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-metthyl-6H.bezofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-6-ol  |
| SPH-1264 | 3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-acrylic acid ethyl ester              |
| SPH-1266 | ((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-2-trifluoromethyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide  |
| SPH-1267 | (6R)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide                |
| SPH-1268 | (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-carboxamid                           |
| SPH-1269 | (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide           |
| SPH-1270 | (4aS,6R,8aS)-N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide             |
| SPH-1271 | t-butyl-3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate             |
| SPH-1272 | Methyl-(4aS,6R,8aS)-N11-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboximidothioate |
| SPH-1273 | (4aS,6R,8aS)-11-Methyl-3-phenoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol                                    |
| SPH-1276 | 3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoic acid                 |
| SPH-1277 | t-butyl-3-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate                     |
| SPH-1278 | 2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)methylene-malonic acid diethyl ester   |
| SPH-1280 | (4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-phenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol                                    |
| SPH-1282 | (4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-thiophenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol                                |

- SPH-1283 (4aR,6S,8aR)-N11-t-butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
- SPH-1284 (4aR,6S,8aR)-6-hydroxy-N11-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide
- SPH-1286 (4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1287 (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-N11-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
- SPH-1288 (4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-N11-isopropyl-5,6,9,10-tetrahydro-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxylic acid amide
- SPH-1289 (4aS,6R,8aS)-11-(cyclopropylmethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1290 (4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
- SPH-1291 (4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
- SPH-1292 ((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
- SPH-1293 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-Dimethyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1294 (6S)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1,11-(dimethyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol Hydrobromid
- SPH-1295 3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)ethanenitrile
- SPH-1296 (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxylic acid phenyl ester
- SPH-1298 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1302 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäure-1,1-dimethylethylester
- SPH-1309 (6R)-10-Amino-4a,5,9,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol
- SPH-1310 11-Amino-4a,5,9,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol
- SPH-1311 (4aS,6R,8aS)-11-(3-aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1312 (4aS,6R,8aS)-11-(3-(2-(4-fluor)phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1314 1-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanone
- SPH-1315 (4aS,6R,8aS)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1317 (6R)-1,11-Dimethyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
- SPH-1318 (4aS,6S,8aS)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
- SPH-1319 (6S)-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitrile
- SPH-1320 (4aS,6R,8aS)-1,11-Dimethyl-5,6,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

- |          |  |
|----------|--|
| SPH-1326 | 1-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)pent-4-en-1-one  |
| SPH-1327 | (4aS,6R,8aS)-11-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol  |
| SPH-1328 | (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothionic acid O-phenyl ester                                  |
| SPH-1329 | (4aS,6R,8aS)-11-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol                     |
| SPH-1330 | (4aR,6S,8aR)-11-((3-dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol   |
| SPH-1331 | (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxide   |
| SPH-1332 | (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxasolo[3,2-a][2]benzazepine-14-carboxylic acid, methyl ester                        |
| SPH-1333 | (4aR,6S,8aR)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol   |
| SPH-1335 | 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on                               |
| SPH-1339 | (4aS,6R,8aS)-11-propyl-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol  |
| SPH-1340 | N-Demethyl-N-propargyl-galantamine   |
| SPH-1345 | (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-,14H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]ioxazolo[3,2a2][2]benzazepin-13(or 14)-carboxylic acid, methylester  |
| SPH-1346 | (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-,14H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]ioxazolo[3,2a2][2]benzazepin-13(or 14)-carbonitrile                  |
| SPH-1357 | 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on                                   |
| SPH-1359 | 2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on                              |
| SPH-1362 | ((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)methyl-azodicarboxylic acid diethyl ester                 |
| SPH-1369 | 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid,             |
| SPH-1371 | (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-[3-(1-piperidinyl)propyl]-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, dihydrobromide,                                 |
| SPH-1372 | 2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid, fumarat    |
| SPH-1373 | -[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]hexyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid, fumarat      |
| SPH-1374 | 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzoisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid, L(+)-tartra |
| SPH-1375 | 2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on, fumarat                     |



- SPH-1376 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on, fumarat
- SPH-1377 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on, fumarat
- SPH-1396 (-) Galantamin-phenylthiocarbamat
- SPH-1490 6,7-Dihydro-5-(4-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-yl)butyl)-benzo[b]thiophen-4-(5H)-on
- SPH-1491 6,7-Dihydro-5-(4-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-yl)pentyl)-benzo[b]thiophen-4-(5H)-on
- SPH-1492 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-piperidin-1-yl-hexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1493 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-(4methylpiperazine)-1-yl-hexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1494 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(6-(4-hydroxypiperidine)-1-yl-hexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1515 (4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester
- SPH-1521 1-(6-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-e11(12H)-yl)-hexyl)-piperidin-4-one
- SPH-1522 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-(N-tert-Butoxycarbonyl-6-aminohexyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 carboxamide
- SPH-1523 N-tert-Butoxycarbonylglycine-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl]-3-aza-4-oxobutyl]amide
- SPH-1524 ((4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl)carboxylic acid allyl ester
- SPH-1526 ((4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-hydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl)carboxylic acid allyl ester
- SPH-1528 N-p-Methoxybenzoyl-phenylalanyl-phenylalanine-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)-amide
- SPH-1529 N-Acetyl-phenylalanyl-phenylalanine-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl)-amide
- SPH-1534 ((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl)carboxylic acid triisopropyl silil ester
- SPH-1535 ((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11 (12H)-yl)carboxylic acid tert-butylidiphenylsilil ester
- SPH-1536 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-trifluoracetyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
- SPH-1537 ((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-yl) carboxylic acid allylester
- SPH-1538 ((4aS,6R,8aS)-6-(2-Allyloxycarbonyloxy)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-yl) carboxylic acid allylester
- SPH-1539 1-((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-yl)-6-(4-hydroxy-1-piperidyl)hexan-1-one



Die erfindungsgemäß unter Verwendung von Galanthamin und seinen Derivaten erhältlichen Arzneimittel können einen Wirkstoff oder eine Kombination von Wirkstoffen enthalten. Unter Kombination werden auch Kombinationen der erfindungsgemäß in Betracht gezogenen Verbindungen mit anderen pharmazeutisch aktiven Substanzen verstanden.

15 Galanthamin, ein Derivat oder ein Säureadditionssalze desselben kann in jeder geeigneten, chemischen oder physikalischen Form verabreicht werden. Beispielsweise kann es als das Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat oder Methiodid verabreicht werden.

20 Galanthamin, ein Analogon, ein Derivat oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können einem an Schlaganfall oder Schädel-Hirn - Trauma leidenden Patienten intravenös durch Injektion oder Infusion oder intracerebroventri-  
25 kulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung dieser Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung ab und liegen  
30 bei intravenöser Applikation im Bereich von 0,1 bis 2,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom physischen Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die folgenden spezifischen Formulierungen können bei der Behandlung des Zustandes nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn -  
35 Trauma Anwendung finden:

Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 1 mg Wirkstoff/ml.

Flüssige Formulierung zur intracerebroventrikulären Verabreichung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg Wirkstoff/ml.  
5

Es wurde nunmehr festgestellt und durch eine umfangreiche klinische Studie erhärtet, dass orale Verabreichung von Galanthamin (in Form des unter dem Markennamen Reminyl® zur Therapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer'schen Krankheit handelsüblichen Hydrobromids) an präoperativ nicht demente oder kognitiv eingeschränkte Patienten mit akutem POD eine bisher nicht beschriebene, unerwartet schnelle und weitgehende Besserung der Symptome bewirkt. Als besonders überraschend muß dabei herausgestrichen werden, dass die beobachteten Nebenwirkungen der Galanthamin-Verabreichung sehr gering waren, obwohl postoperative Patienten erfahrungsgemäß eine erhöhte cholinerge Sensitivität aufweisen.

Im Rahmen einer in Österreich durchgeführten prospektiven multizentrischen klinischen Studie wurden über 200 Patienten, die im Rahmen einer geplanten Operation einen Hüftgelenkersatz erhielten, in ein Protokoll zur versuchsweisen Behandlung eines eventuell auftretenden POD einbezogen. Als POD-Fälle galten Patienten, die zumindest an einem der ersten fünf postoperativen Tage ein positives Ergebnis nach den Kriterien 1 (akuter Beginn) sowie 2A (Aufmerksamkeitsstörung), 2B (fluktierende Aufmerksamkeit), und 3 (desorganisierte Denkvorgänge) und/oder 4 (Bewusstseinsveränderung) des Confusion Assessment Method - Tests aufwiesen. Waren einige, aber nicht alle, dieser Kriterien erfüllt, wurde der Patient dennoch mit POD diagnostiziert, wenn der vom Pflegepersonal zu beurteilende Score im Confusion Rating Scale (CRS) positiv war. Die Schwere des Deliriums wurde mittels CRS, des Delirium Rating Score (DRS) und des Delirium Symptom Interviews bestimmt. Der Grad der kognitiven Beeinträchtigung wurde durch den Mini-Mental State Exam (MMSE) Test erfasst.

Die Auswertung der Studie zeigte in eindeutiger Weise die Wirksamkeit von Galanthamin bei POD.

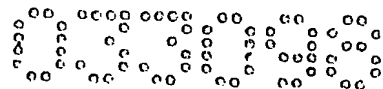
29. September 2003

Sanochemia Pharmazeutika AG

vertreten durch:

PATENTANWALT  
DIPL.-ING. MARKUS SEIB  
DIPL.-ING. BERNHARD BEHRENDT  
Jense





- 70 -

13. Santos MD, Alkondon M, Pereira EF et al. The Nicotinic Allosteric Potentiating Ligand Galantamine Facilitates Synaptic Transmission in the Mammalian Central Nervous System. *Mol Pharmacol*. 2002;61:1222-1234.

BEER & PARTNER  
PATENTANWÄLTE KEG  
1070 Wien, Lindengasse 8

Doppel

A 1538/2003

29. September 2003

W5-204000-pAT

Unlexi

Sanochemia Pharmazeutika AG

in Wien, AT

B/A

Patentansprüche:

1. Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zum Herstellen von Arzneimitteln zur präventiven Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

Sanochemia Pharmazeutika AG

vertreten durch:

Received Date of IA: \_\_\_\_\_

PRIORITY CLAIM DATE: \_\_\_\_\_

I.A. Number: EPou. 10088

RO closed for business on: \_\_\_\_\_

ISA: AT CN (EP) KR US others \_\_\_\_\_

No. of sheets over 30: /

No. of claims: 13

No. of sheets of MSL: \_\_\_\_\_

**LANGUAGE**

Description & Claims: gen

Request: /

Abstract & Drawings: /

Figure & Drawings: 1

Declarations:  
Form: 156

MSL: yes / no

Box of the request Form: Agent ☐

CRP ☒

Address for Notification ☐

Request for transmittal of priority document(s) by RO: ☐ Yes

Treatment: CIP CON UM +UM PP

**DEADLINE SCREEN**

CODE	COMMENTS	DATE DUE		
		Day	Month	Year

ISA/202 date of receipt: \_\_\_\_\_

Warning on screen / Remarks:

**FORM MENU**

Form: 301 + Annex



<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Time limit for national *phase*  
Precautionary designations DE  
Submission of priority document(s)  
Invitation to correct/cancel priority date(s)

304 (please specify priority number, if necessary: \_\_\_\_\_)

INPUT by: CDE

Date: \_\_\_\_\_

PCT/AT2004/000309



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**